

1) 論文種別 症例報告

2) 論文タイトル

血栓回収術後抗凝固療法により貧血を呈し診断された遺伝性出血性毛細血管拡張症の1例

3) 全員の著者名

新井 直幸¹⁾、木附 宏²⁾、山崎 圭¹⁾、秋山 真美²⁾、新居 弘章²⁾、
糟谷 英俊¹⁾

4) 著者全員の所属施設・部署

1) 東京女子医科大学東医療センター 脳神経外科

2) 戸田中央総合病院 脳神経外科

5) 連絡著者の氏名・連絡先

新井 直幸

東京女子医科大学東医療センター 脳神経外科

郵便番号 116-8567 東京都荒川区西尾久 2-1-10

電話番号 03-3810-1111 メールアドレス naoyukisensei0816@gmail.com

7) キーワード

Hereditary hemorrhagic telangiectasia / Pulmonary arteriovenous malformation / Paradoxical cerebral embolism / Endovascular thrombectomy

8) 宣言

本論文を、日本血管内治療学会 機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

要旨

【目的】遺伝性出血性毛細血管拡張症は出血性疾患の側面を持つが、肺動静脈瘻を合併し、奇異性脳塞栓を呈する可能性もある。今回、血栓回収療法後の抗凝固療法により貧血を呈し、その診断に至った1例を経験したので報告する。【症例】59歳女性。脳塞栓に対し血栓回収療法を施行。血栓が摘出された。術後、抗凝固療法を開始したが、貧血による脱力発作を呈した。画像精査で出血源は認めなかつたが、肺動静脈瘻を認め塞栓源と考えた。病状説明の際、肺動静脈瘻の家族歴と患者の鼻出血歴を聴取した。塞栓源に対し塞栓術を施行。抗凝固療法の終了に至り、貧血の進行は認めていない。【結論】脳塞栓の際、この疾患を念頭に置く必要がある。

【緒言】

急性期脳主幹動脈閉塞の原因疾患は、心房細動を有さない場合、発症直後に判断する事は容易ではない。だが、血栓回収療法により、血栓が回収された場合や、回収後の血管床に残存狭窄がない場合、原因疾患の約70%とされる心房細動に起因する心原性脳塞栓¹⁾や奇異性脳塞栓の可能性を考慮し、術後早期は抗凝固療法を選択する場合が多い。しかし、塞栓源不明脳塞栓に対する普遍的な検査では特殊な疾患の診断に至り難く²⁻⁴⁾、潜在性心房細動の検出も容易ではない⁵⁻⁷⁾。そのため潜在性心房細動に固執し、抗凝固療法の継続により再発予防がなされたと過信すると、本来の原因疾患を見落とす懸念がある。脳塞栓症の原因疾患には、遺伝性出血性毛細血管拡張症の様に出血素因を含む疾患があり、抗凝固療法の継続は、出血リスクが増す危険がある。今回、我々は血栓回収療法後の抗凝固療法により貧血を呈し、遺伝性出血性毛細血管拡張症の診断に至った1例を経験したので文献的考察を交え報告する。

【症例】

患者:59歳、女性

既往:42歳時、鉄欠乏性貧血と診断され鉄剤を継続内服していた

生活歴・家族歴:特筆すべき事なし

現病歴:起床後に洗顔中、突然の左半身脱力を自覚し救急要請。当院搬送となった。

初療時現症:Japan coma scale I-1、脈拍80回/分・整、SPO2 97%(room air)。右共同偏視、左口角下垂、構音障害、左上下肢不全片麻痺を認めた。

National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)は8点であった。

入院時検査所見:末梢血検査では、Hb8.0g/dl、Ht28.2%、MCV90.7%と正

球性正色素性貧血を認めた。D-dimer は 0.37 と正常値であった。動脈血液ガス検査は、room air で PaO₂ 87.7mmHg, SPO₂ 96.1% と顕著な異常は認めなかつた。

画像所見：頭部単純 CT で、右中大脳動脈領域に Hyperdense MCA sign を認めた(Fig.1A)。頭部 MRI DWI では、右島皮質・側頭葉に高信号を認め(Fig.1BC)、DWI-Alberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS) は 8/10 点であった。頭部 MRA では右中大脳動脈 M1 の閉塞を認めた(Fig.1D)。また、胸部単純レントゲン写真では明らかな異常を覚知する事ができなかつた(Fig.1E)。発症から 150 分で経静脈的血栓溶解療法を開始し、続けて脳血管造影を施行した。右中大脳動脈 M1 遠位部で閉塞が持続しており(Fig.2A)、血栓回収療法を施行した。

血管内治療：局所麻酔下に 9Fr long sheath を右大腿動脈に挿入した。9Fr Optimo(東海メディカルプロダクツ, 愛知)を右内頸動脈膨大部遠位へ留置した。CHIKAI 14(朝日インテック, 愛知)、Marksman micro catheter(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)、Penumbra ACE 68 (Penumbra Inc, Alameda, California, USA) を同軸にして、Penumbra ACE 68 を右中大脳動脈閉塞部近位に留置した。CHIKAI 14 を用い、Marksman micro catheter を右中大脳動脈 M2 superior trunk に誘導した。Trevo XP (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) 4mm×20mm を血栓部分にかけて展開し、Penumbra ACE 68 から持続吸引しつつ回収を行つた。約 10mm の赤色血栓が回収され(Fig.2B)、発症から 270 分、Thrombolysis in Cerebral Infarction Grade 3 の再開通を得た(Fig.2C)。

術後経過：治療直後から症状の改善を認めた。第 2 病目に施行した頭部 MRI/A で顕著な硬塞の悪化や出血性変化は認めず(Fig.3A-C)、閉塞血管の

開通は維持され(Fig.3D)、NIHSS 1 点に改善した。血液学的検査では、Hb7.6g/dl. Ht26.8%と高度な低下はなく、内服可能であり、入院前より継続内服していた鉄剤を再開した。同日よりヘパリン投与を開始し、平行して塞栓源精査を行った。経胸壁心臓超音波検査、下肢静脈超音波検査で血栓は認めず、ホルター心電図と体外装着式心電図モニターで心房細動は検出されなかった。また、主幹動脈の閉塞性疾患や先天性血栓性素因、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群等の自己免疫性疾患がなかった。第7病日に突然の脱力発作を呈した。再塞栓を考慮し頭部MRI/Aを施行したが、新規梗塞や血管閉塞は認めなかった(Fig.4A-C)。だが、同時に施行した血液学的検査でHb6.2g/dl. Ht19.1%と貧血の進行を認めた。穿刺部位を含め肉眼的な出血所見はなく、活性化部分トロンボプラスチック時間はヘパリン開始前 26.8 秒に対し 42.9 秒と過度な延長を認めなかった。出血源精査として胸部から骨盤の造影 CT を施行した所、出血部位は認めなかつたが両肺野に肺動静脈瘻を認め、脳梗塞の塞栓源と考えられた(画像 Fig.5A-C)。脱力発作は循環血液量低下に起因すると判断し、濃厚赤血球液 4 単位を投与後、症状は速やかに改善した。検査結果を説明した際、御子息に肺動静脈瘻の加療歴と反復性鼻出血歴があった事を聴取した。また、患者自身にも反復性鼻出血歴があり、今回の脳塞栓と貧血の基礎疾患は遺伝性出血性毛細血管拡張症(Hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT)の可能性が示唆された。脱力発作を呈した際に施行した便潜血反応が陽性であった事から、貧血精査と HHT 診断を目的として、鼻腔評価と消化管内視鏡検査を施行したところ、活動性出血は呈していないが、鼻粘膜・胃前庭部・上行結腸に毛細血管拡張を認めた(Fig.5DE)。繰り返す鼻出血、鼻の毛細血管拡張病変、肺の動静脈奇形

で Curaçao の診断基準の 3 項目を満たして HHT の確診に至った。また、貧血の進行は、消化管出血の抗凝固療法による悪化と判断した。脳梗塞再発予防と抗凝固療法終了を目的として、他院で肺動静脈瘻に対しカテーテル塞栓術を施行した(Fig.6A-F)。3D-CTA で確認できなかつた微細な肺動静脈瘻を治療時に認め、全てカテーテル塞栓術を行つた。残存肺動静脈瘻は認めず、抗凝固療法の終了に至り、現在 follow 期間 1 年で肺動静脈瘻と脳塞栓の再発はなく、貧血の進行も認めていない。

【考察】

急性期脳主幹動脈閉塞の原因は、吉村らの報告によると、約 20%がアテローム血栓性脳梗塞で、他の原因や分類不可能な原因は 9%であると報告され、約 30%は心原性塞栓以外の原因となる。一方、心原性脳塞栓症の可能性は約 70%のため¹⁾、機械的血栓回収療法で、血栓が回収された場合や、回収後の血管床に残存狭窄がない場合、心原性脳塞栓を強く示唆する所見となりえる。

症候性脳梗塞で原因が不明な場合、塞栓源不明脳塞栓症の診断基準である 1, 非ラクナ梗塞巣の CT または MRI での同定 2, 梗塞巣に関連する頸部動脈または脳動脈の閉塞ないし 50%以上の狭窄が存在しない 3, 高リスク塞栓源心疾患が存在しない 4, 脳梗塞を起こし得る特殊な原因が存在しない(血管炎, 動脈解離, 片頭痛, 血管攣縮, 薬剤不正使用など)を評価する必要がある^{2,4)}。本症例は、上述基準に合致し、塞栓源不明脳塞栓症と診断した。塞栓源不明脳塞栓症に対する治療で、抗血小板療法と抗凝固療法のどちらを選択するべきか、現在一定のコンセンサスは得られていない⁴⁾。だが、塞栓源不明脳塞栓症の原因の約 40%は潜因性心房細動に起因するという報告や⁷⁾、急性期脳梗塞患者における NIHSS 8 点以上、経

胸壁心臓超音波検査における左房径 3.8cm 以上は潜因性心房細動の独立した関連因子であるという報告があり⁸⁾、本症例の左房径は 3.9cm であったため潜因性心房細動を疑い、抗凝固療法を選択した。しかし、潜因性心房細動の検出率は、入院時心電図で 2.7%、24 時間ホルタ一心電図検査・5 日間の頻回の心電図検査・その後 7 日間の体外装着式心電図モニターの装着を行っても、累計検出率は 17.5% とされる⁶⁾。近年、植込み型心電図記録計による検出も行われているが、6 ヶ月で 8.9%、12 ヶ月で 12.4%、36 ヶ月で 30.0% との結果であり⁷⁾、短期の入院期間中に潜因性心房細動を診断出来る可能性は低く、その発見までの期間、再発予防を目的として抗凝固療法を継続してしまう場合が多い。

HHT は有病率 1/5000-8000 人の疾患で⁹⁾、浸透率 97% の常染色体優性遺伝である。原因遺伝子の変異は、9q 染色体(9q33-q34) の endoglin(ENG) 遺伝子、12q 染色体(12q11-q14) の active receptor-like kinase type1(ALK1) 遺伝子が知られ、それぞれ HHT1 と HHT2 と呼ばれる。また、若年性ポリポーラスを伴う HHT が報告され、18q 染色体(18q21) の Small Mothers Against Decapentaplegic hemolog4(SMAD4) 遺伝子の変異が確認されている⁹⁻¹⁰⁾。85-90% が HHT1 型または 2 型である。本邦では HHT1 型が多く、若年発症で脳や肺病変が多いという特徴がある⁹⁾。Shovlin らが提唱する Curaçao の診断基準は 4 項目あり、1) 繰り返す鼻出血、2) 口唇・口腔・手指・鼻などの毛細血管拡張病変、3) 消化管の毛細血管拡張病変または肺・肝臓・脳・脊髄の動静脈奇形、4) (HHT と診断されている) 一親等血縁者。これらの内、3 項目以上で確診、2 項目以上で疑診となる¹¹⁾。本症例は臨床的に 3 項目を満たし、確診とした。HHT では、脳病変は 11%、肺病変は 33% に認め¹²⁾、HHT の肺病変は肺動静脈瘻を合併

する事が多く、その頻度は 15-50% とされる¹³⁾。肺動静脈瘻は肺動脈と肺静脈の異常短絡と定義され、臨床症状として、右左シャントにより慢性的低酸素血症が生じチアノーゼや赤血球增多症がみられ、右左シャントによる 2 次的合併症として脳膿瘍、奇異性脳塞栓症を呈する¹⁴⁾。だが、本症例ではそれらの症状は認めず、過度の低酸素血症も呈していなかつたため、治療初期の身体兆候や血液学的な検査から肺動静脈瘻を疑うことが出来なかった。

肺動静脈瘻を原因とする脳塞栓症は、本邦の報告によると、脳梗塞の 0.5% にすぎない¹⁵⁾。その塞栓源は深部静脈血栓か、血流停滞が生じる事で形成される瘻内血栓によるとの報告がある¹⁶⁾。コントラスト心臓超音波検査での肺動静脈瘻検出は偽陽性も含まれ¹⁷⁾、微小な肺動静脈瘻でも瘻内血栓は起こりうるという報告もある事から¹⁸⁾、本症例は胸部 CT での肺動静脈瘻同定後、追加でのコントラスト心臓超音波検査は施行しなかった。肺動静脈瘻の治療は、現在カテーテル治療が第一選択となっており、2009 年の国際ガイドラインで、流入動脈径が 3mm 以上の肺動静脈瘻も治療適応となり得るとされた¹³⁾。また、芳賀らは、流入動脈径 2mm 以下の肺動静脈瘻に対して脳梗塞再発予防のためカテーテル塞栓術を施行し、良好な経過を得ていた¹⁸⁾。本症例も微細な肺動静脈瘻を治療時に認め、瘻内血栓形成による塞栓源となり得るため、全ての肺動静脈瘻に対しカテーテル塞栓術を行っている。また、HHT は出血性疾患としての側面も持つ。HHT に関する出血の多くは、反復性の鼻出血である¹⁴⁾。本症例は、幼少時から鼻出血歴があったが、頻度や程度が軽度であった為に対症療法で観察されていた。また、抗凝固薬投与の入院期間中から肺動静脈瘻の加療までの間も鼻出血は認めなかった。鼻出血以外の出血

として、消化管出血の報告も認める。鈴木らの報告によると、毛細血管拡張所見は全消化管で多岐に渡るが、出血部位が胃であったのは 93.7% とされる¹⁹⁾。本症例は、入院前後で鼻出血は確認されず、胃と上行結腸に毛細血管拡張を認め、脱力発作を呈した際に提出した便潜血反応が陽性であった事から、貧血の原因は消化管出血と診断した。HHT 患者 379 例に対する抗血栓療法を検討した報告では、40.4% は鼻出血の増悪を認めなかつたとされる。そして、鼻出血以外の出血は 13.1% に認め、抗血小板療法群 8.8% に対し、抗凝固療法群は 19.5% と 2 倍以上高い。本症例では、内視鏡検査で持続出血は認めず、消化管粘膜の毛細血管拡張に対し止血術は施行していないが、抗凝固療法終了後、1 年間の follow 期間中に貧血の進行を認めない事から、抗凝固療法は HHT の貧血進行に関与したと考えられた²⁰⁾。脳塞栓症を呈した肺動静脈瘻を有する HHT では、常に出血のリスクを念頭に置き、抗凝固療法の早期終了のため、早急な肺動静脈瘻治療が必要である。そして、早期に HHT と診断するためには、最も基本的な問診において、鼻出血歴や家族歴を確実に聴取する事と、胸部単純レントゲン写真を後方視的に確認すると肺動静脈瘻を認める事ができるため、塞栓源不明脳塞栓症の原因考察の際には、胸部単純レントゲン写真の熟読が必要であると考えられた。

【結語】

血栓回収療法後の抗凝固療法により貧血を呈し、HHT の診断に至った 1 例を経験した。血栓回収療法の普及に伴い、心原性塞栓症を考慮する機会が増え、再発予防に抗凝固療法を使用する場合が多い。だが HHT 等の稀な疾患が脳塞栓症の背景にある事を常に念頭に置き、HHT の診断に最も簡易で有用である問診の重要性と、胸部単純レントゲン写真を熟読す

る事の大切さを改めて感じた。

【利益相反の開示】

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) Yoshimura S, Sakai N, Okada Y, et al. Efficacy of Endovascular Treatment for Acute Cerebral Large-Vessel Occlusion: Analysis of Nationwide Prospective Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:1183-90.
- 2) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-438.
- 3) 北川 一夫: Embolic Stroke of Undetermined Sources(ESUS)の病態. 神経治療 2016;33:382-386.
- 4) T 豊田 一則, 奥村 謙, 橋下 洋一郎,他 : 潜因性脳梗塞と塞栓源不明脳塞栓症 : わが国における臨床的意義と潜在性心房細動検出の重要性. 脳卒中 2016;38:77-85.
- 5) Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* 2014;370: 2467-2477.
- 6) Jabauidon D, Sztajzei J, Sievert K, et al. Usefulness of Ambulatory 7-Day ECG Monitoring for the Detection of Atrial Fibrillation and Flutter After Acute Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2004;35:1647-1651.
- 7) Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic Stroke and

- Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-2486.
- 8) Fujii S, Shibasaki K, Iguchi Y, et al. Relationship between left atrial size and paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *Clin Neurol* 2009;49:629-633.
- 9) Dakeishi M, Shiota T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat* 2002;19:140-148.
- 10) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4(SMAD4). *Lancet* 2004;363:852-859.
- 11) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia(Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-67.
- 12) Haitjema T, Disch F, Overtoom T, et al. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 2005;99:519-524.
- 13) Faughman ME, Palda VA, Garsia-Tsao, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.
- 14) Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistula : Mayo Clinic experience,1982-1997. *Mayo Clin Proc* 1999;74:671-680.
- 15) Kimura K, Minematsu K, Nakajima M. Isolated pulmonary

arteriovenous fistula without Rendu-Osler-Weber disease as a cause of cryptogenic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:311-313.

- 16) Devuyst G, Boggusslavsky J. Pulmonary arteriovenous fistula. In : *Uncommon causes of stroke*, First ed, by Bogousslavsky J and Caplan L. Cambridge University Press 2001:198-205.
- 17) 栗城 綾子, 加藤 大貴, 水間 啓太,他 : 経食道心エコーのみで肺動静脈瘻が疑われた脳梗塞と一過性脳虚血発作 19 例の臨床的特徴. *Neurosonology* 2015;28:134-138.
- 18) 芳賀 智顕, 高平 一樹, 尾野 英俊: 若年性脳梗塞を契機に診断にいたった微小肺動静脈瘻の 1 例. *心臓* 2013;45:1421-1427.
- 19) Suzuki M, Kobayashi O, Ohta K, et al. A case report of hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT) with reccurent gastric bleeding. *Progress of Digestive Endoscopy* 2015;86:138-139.
- 20) Hannah L, Anna E, Claire L. Antiplatelet and Anticoagulant Agents in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *N Engl J Med* 2013;368:876-878.

Figure Legends

Fig.1 来院時の画像

- A: 頭部単純 CT で、右中大脳動脈領域に **hyperdense Middle cerebral artery(MCA) sign** を認める(黒矢印)。
- B,C: 頭部 MRI 拡散強調画像で、右島皮質と側頭葉の高信号を認める。
- D: 頭部 MRA で、右中大脳動脈の閉塞を認める。
- E: 入院時胸部単純レントゲン写真。この時点では、肺動静脈瘻を疑う事ができなかった。

Fig.2 血栓回収療法、術前後の画像

- A: 血栓回収療法術前の右総頸動脈撮影。右中大脳動脈 M1 部の閉塞を認める。
- B: 血栓回収療法で摘出された約 10mm の赤色血栓の写真。
- C: 血栓回収療法術後の右内頸動脈撮影。Thrombolysis in Cerebral Infarction Grade 3 の再開通を得た。

Fig.3 第 2 病日の頭部 MRI/A 画像

- A: 頭部 MRI T2star 強調画像で、出血性変化を呈していない。
- B,C: 頭部 MRI 拡散強調画像で、術前後で比較し、右内包に小さな脳梗塞を認める。
- D: 頭部 MRA で、右中大脳動脈の開存は維持されている。

Fig.4 第 7 病日、状態変化時の頭部 MRI/A 画像

A,B: 頭部 MRI 拡散強調画像で、高信号領域は認めない。

C: 頭部 MRA で、新たな閉塞所見を認めない。

Fig.5 肺動静脈瘻の画像と上下部消化管内視鏡画像

A: 胸部単純 CT 軸位断で、右肺中葉 S5 領域に肺動静脈瘻を認める(黒矢印)。

B: 胸部単純 CT 軸位断で、左肺下葉 S9 領域に肺動静脈瘻を認める(黒矢印)。

C: 胸部 3D CT-Angiography の画像。右肺中葉に流入動脈径 4.7mm、左肺下葉に流入動脈径 3.1mm の肺動静脈瘻を認める。

D: 上部消化管内視鏡の画像。胃前壁に毛細血管拡張を認める(黒矢印)

E: 下部消化管内視鏡の画像。上行結腸に毛細血管拡張を認める(黒矢印)

Fig.6 肺動静脈瘻に対する選択的肺動脈撮影と治療後の画像

A: 右肺の選択的肺動脈撮影。S9 の流入動脈を選択的に撮影した(黒矢印)。静脈瘤形成を認めた(黒矢頭)。

B: 塞栓術後。短絡の消失を認める。

C: 術後胸部単純レントゲン写真。S8 と S10 領域にも微細な肺動静脈瘻が認められ塞栓術を施行した。

D: 左肺の選択的肺動脈撮影。S9 の流入動脈を選択的に撮影した(黒矢印)。静脈瘤形成を認めた(黒矢頭)。

E: 塞栓術後。短絡の消失を認める。

F: 術後胸部単純レントゲン写真。S6 領域にも微細な肺動静脈瘻が認められ塞栓術を施行した。

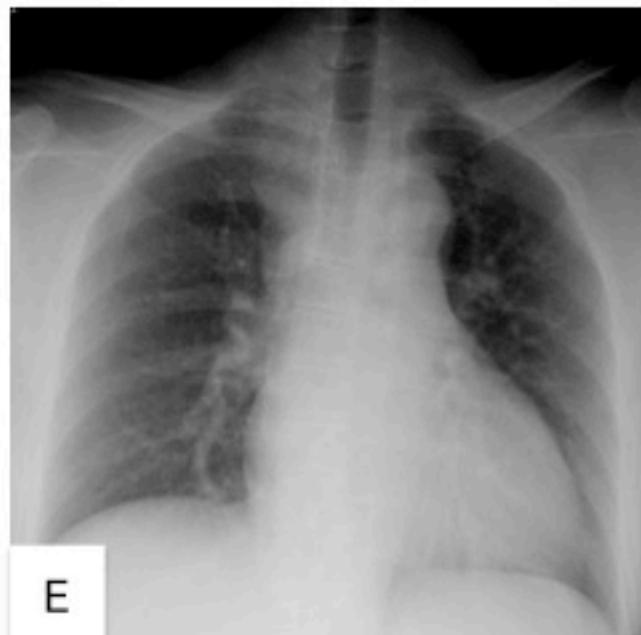
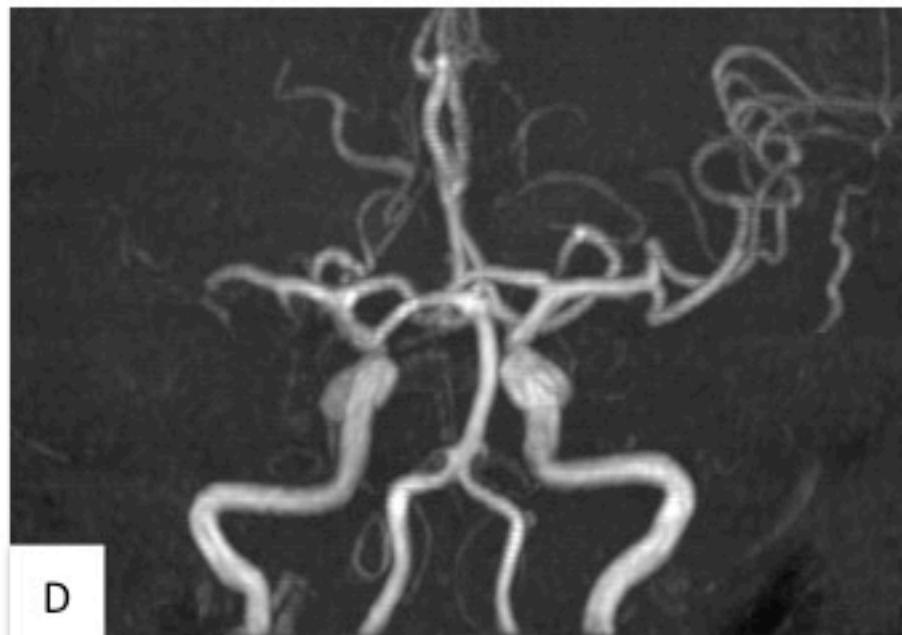
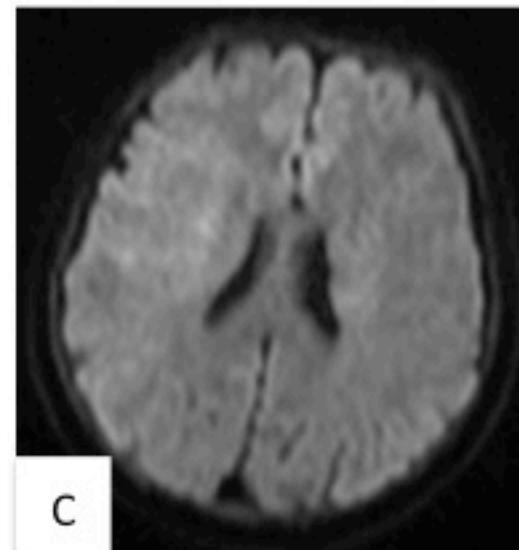
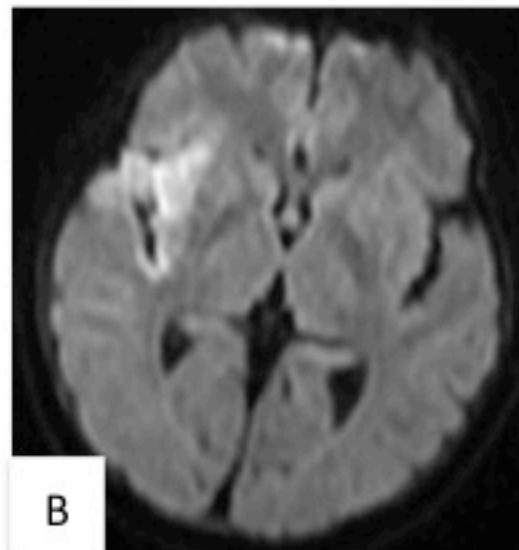
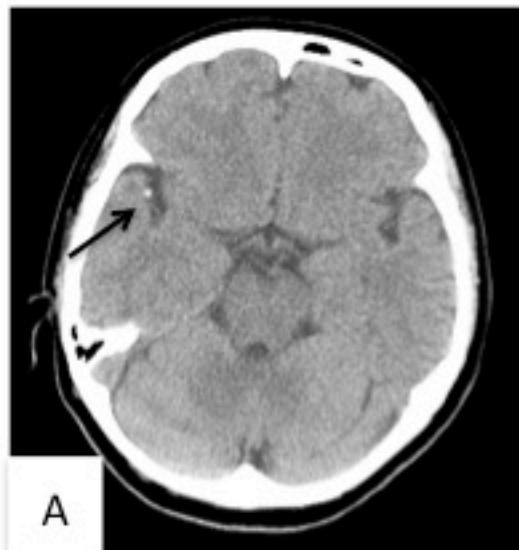


Figure 1

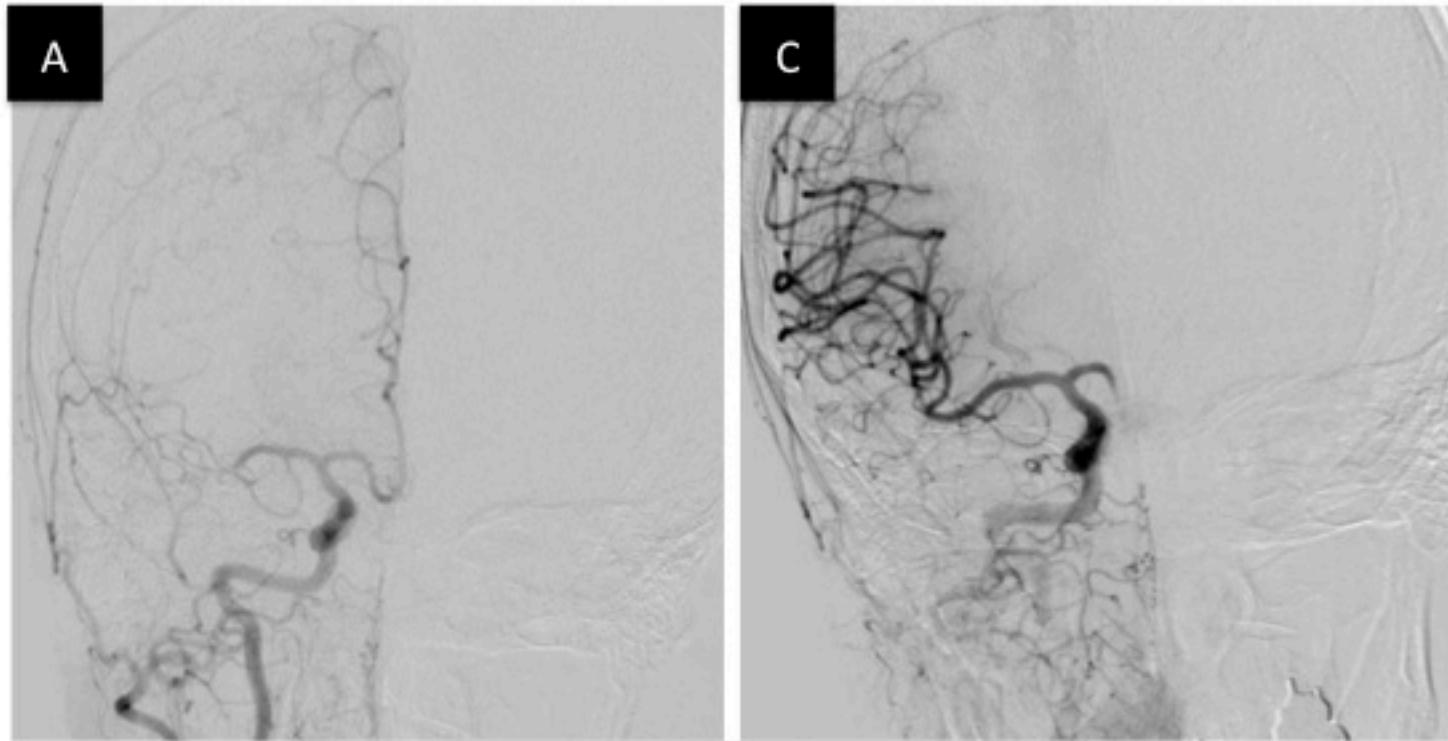


Figure 2

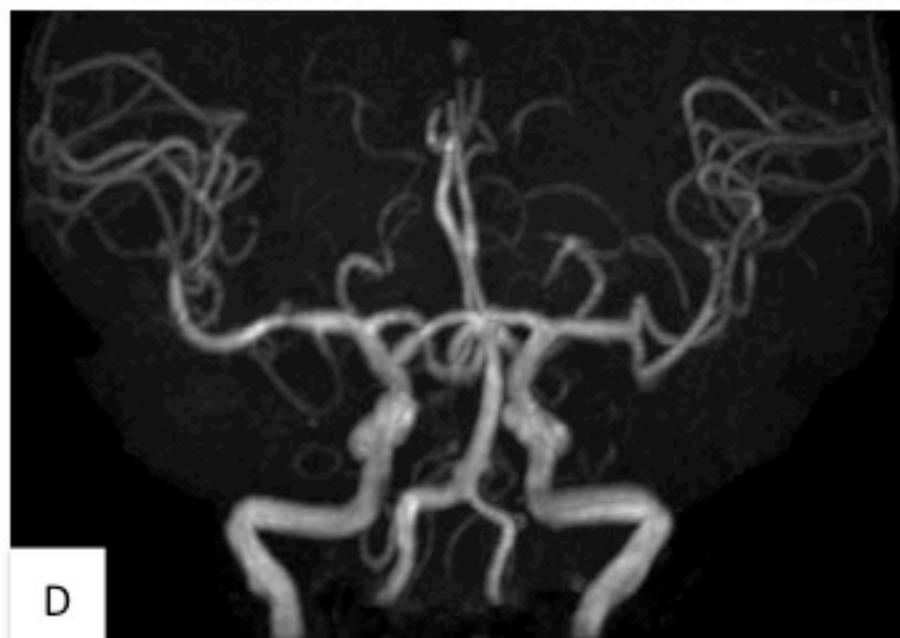
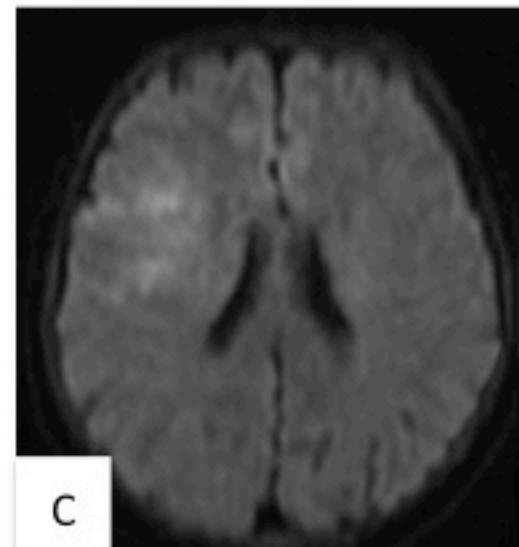
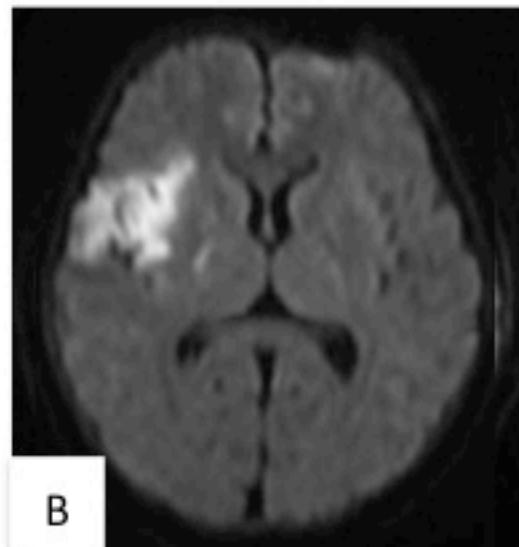
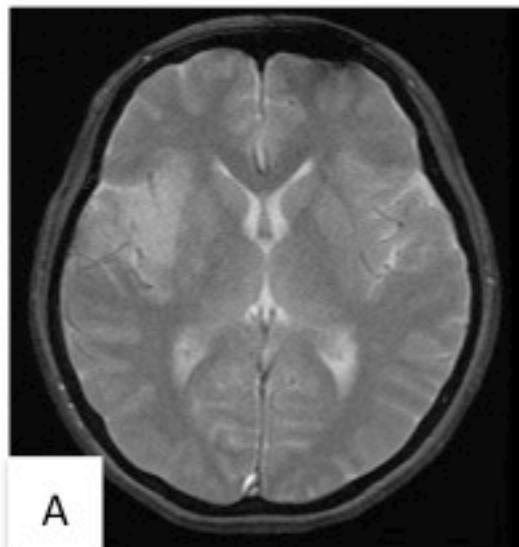


Figure 3

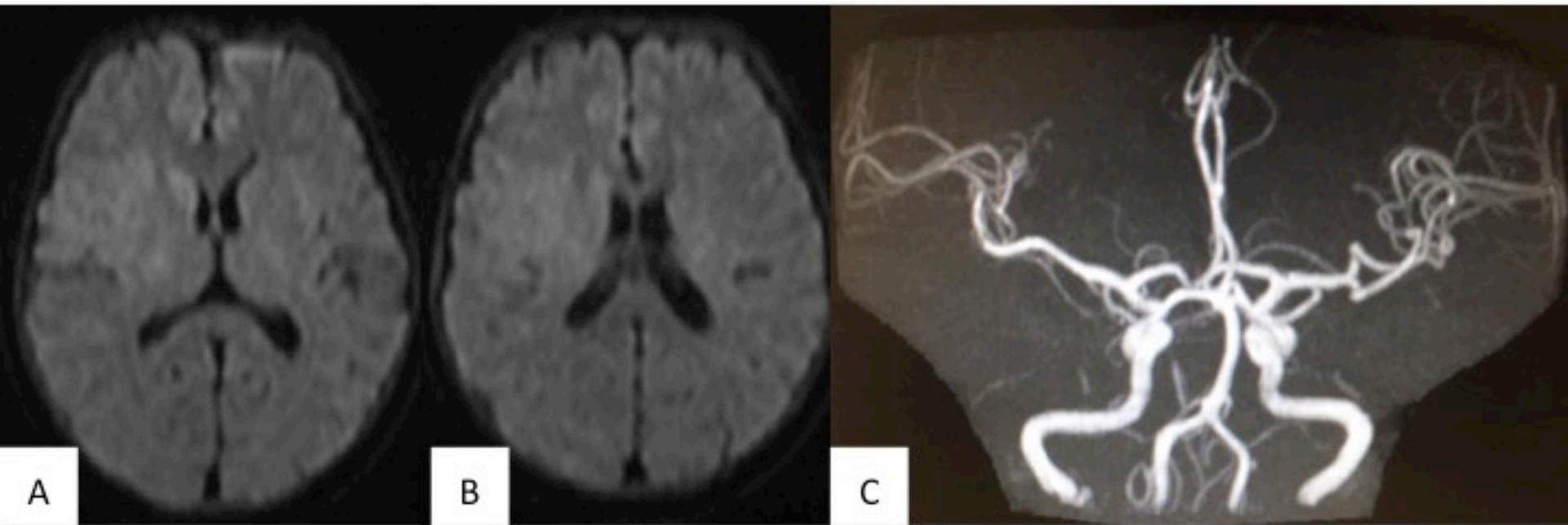


Figure 4

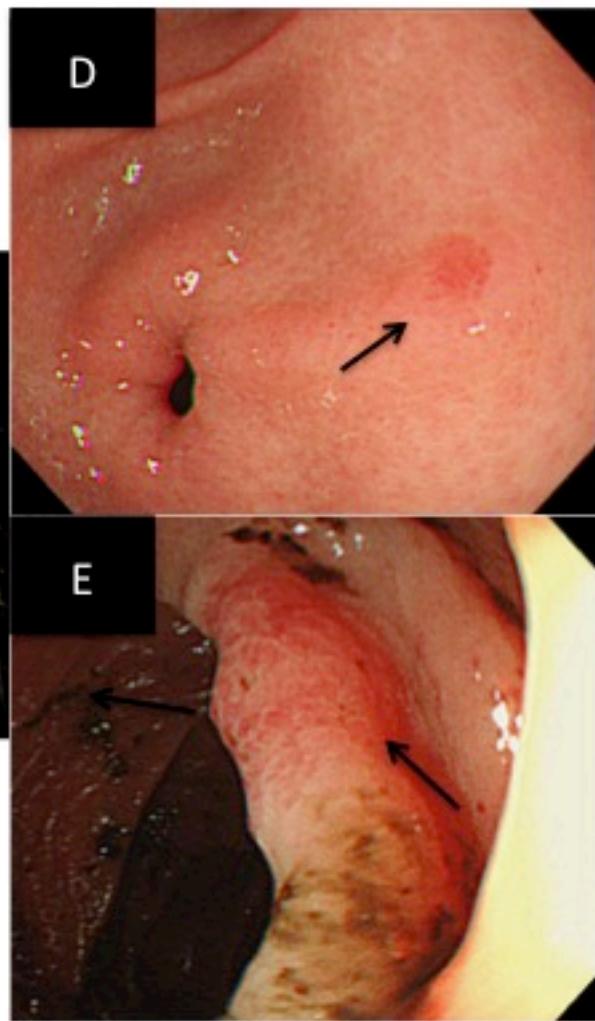
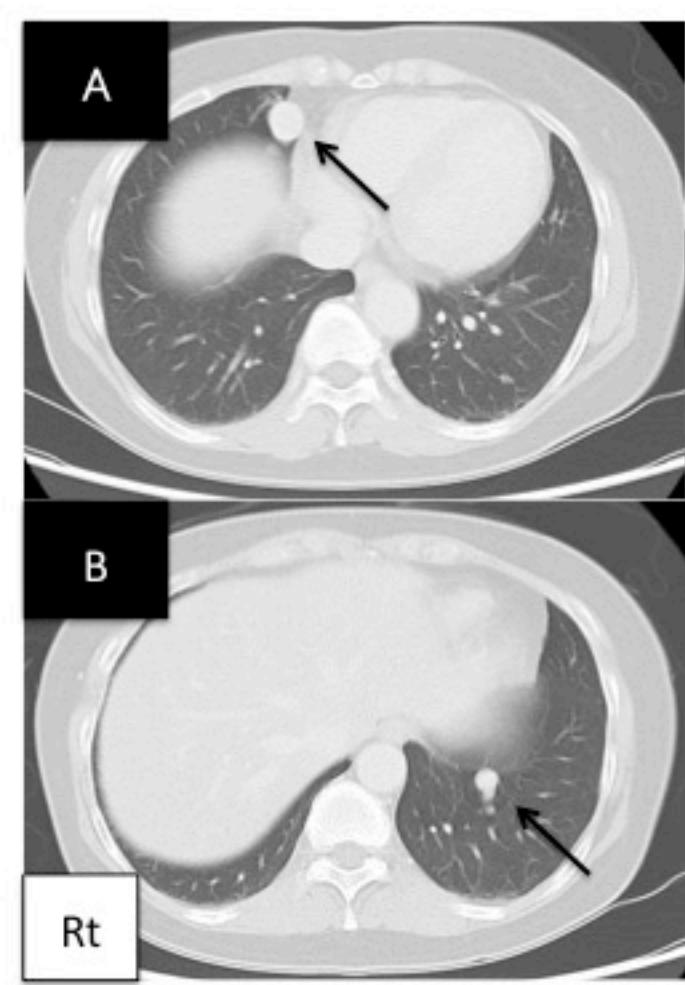


Figure 5

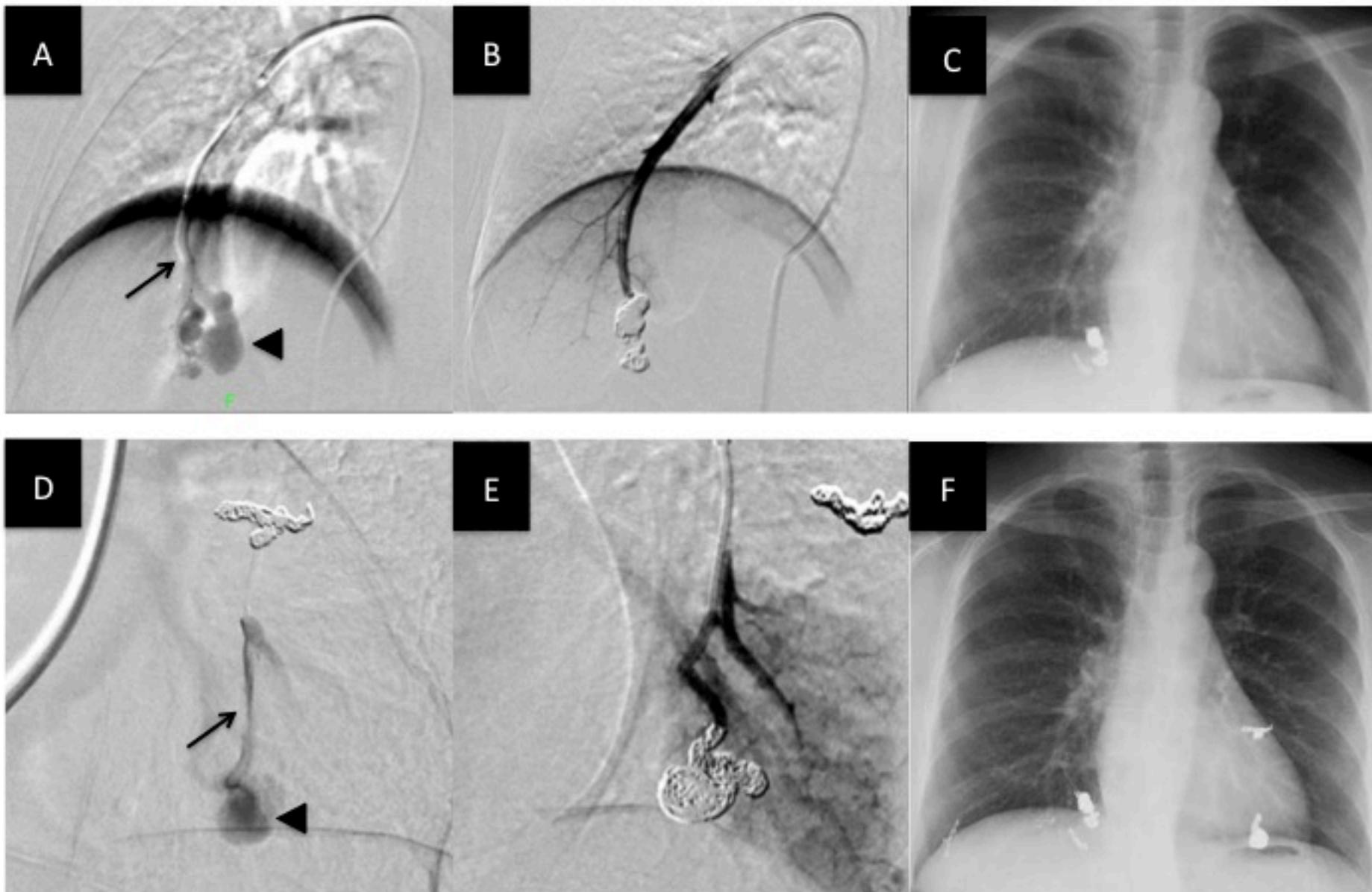


Figure 6